

유전질환 진단에 있어서의 Fluorescence in Situ Hybridization (FISH)법의 임상적 유용성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실*, 산전 유전 클리닉[†],
임상의학 연구센터 유전학실험실[‡], 유전과학연구소[§]
양영호*,^{†,‡,§} · 강지용* · 양은석* · 장시영* · 조재성*
박용원* · 김인규* · 김세광* · 남명숙[‡]

=ABSTRACT=

Clinical Usefulness of Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) in the Diagnosis of Genetic disease

Young Ho Yang, M.D.*,^{†,‡,§}, Ji Yong Kang, M.D.*, Eun Suk Yang, M.D.*,
Si Young Jang, M.D.*, Jae Sung Cho, M.D.*, Yong Won Park, M.D.*,
In Kyu Kim, M.D.*, Sei Kwang Kim, M.D.*, Myung Sook Nam[‡]
Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Prenatal Genetic Clinic[†]*
The Genetic Laboratory of the Medical Research Center[‡] The Institute of Genetic Science[§]
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Introduction : The traditional cytogenetic analysis requires relatively long cell culture time, intensive labour and trained personnel. But, in clinical situations, rapid diagnosis of genetic disease is very important for urgent decision for future management. So we need more rapid and precise diagnostic tools for clinical genetic counselling. The fluorescence in situ hybridization (FISH) has been studied for detecting chromosomal aneuploidies because this method can get rapid and precise results of cytogenetic studies.

Objective : To evaluate the clinical utility of fluorescence in situ hybridization technique as a diagnostic tool of chromosomal anomaly.

Methods : Peripheral blood or gonadal tissue were obtained from the patients (n=63) clinically suspicious of genetic disease. Chorionic villi (n=6), amniotic fluid (n=9), and fetal cord blood (n=2) were obtained from 15 pregnancies undergoing fetal karyotyping at 9 to 30 weeks of gestation for prenatal genetic counselling. Karyotyping was performed by both traditional cytogenetics and FISH, using commercially available kits. After the procedures, the results of FISH were compared with the results of traditional cytogenetic studies.

Results : In a blind series of 17 samples all, including trisomy 21 (1 case), trisomy 18 (1 case), monosomyX (1 case), 47,XXX (1 case), and 47,XXY (1 case), were correctly identified. FISH results were correspondent with conventional karyotyping results in 7 patients with intersex except one case of suspicious of mosaicism. In nine children of Turner syndrome, the results of two methods were correspondent too. There was a fluorescent signal defect in band 15 q11-q13 in one of chromosome 15 in 18 children of 29 patients, clinically suspicious of Prader-Willi syndrome, with FISH method and only four patients were diagnosed as Prader-Willi syndrome with G-banding microscope. It was impossible to identify the defect in chromosome 15 q11-q13 in 10 (34%) children by both methods. Two children of 11 patients, clinically suspicious of Angelman syndrome, were diagnosed as Angelman syndrome with both method respectively. And four children were diagnosed as Angelman syndrome only with FISH method. In 5 cases, we cannot detect the defect in chromosome 15 q11-q13 with both methods. In four cases of Williams syndrome, the results of both methods were as follows; 1 case (25%): diagnosed as Williams syndrome by both methods; 2 cases (50%): diagnosed

as Williams syndrome by only FISH method; 1 cases (25%); negative in both methods. We could not detect microdeletion in the cases clinically suspicious of Digeorge syndrome and Miller-Dieker syndrome.

Conclusion : FISH is a rapid and effective diagnostic method, which can be used as an adjunctive test to traditional cytogenetic analysis, for detection of chromosomal aneuploidies in clinical diagnosis for genetic disease.

Key Words : Fluorescence in situ hybridization; Chromosomal aneuploidies, Genetic disease

1959년 염색체 핵형 분석을 통한 다운증후군과 trisomy 21과의 연관성에 대한 발견과, 1970년대 세포 배양법의 발전에 동반한 high resolution banding technique의 개발에 이어 1980년대 유전자 재조합 기술의 발달 등 최근 분자 유전학 분야는 괄목할만한 발전을 이루었다.

이러한 분자유전학의 발달에 힘입어 염색체의 특이 염기서열이 밝혀져 in situ hybridization 방법과 염색체 특이 소식자 (chromosome specific probe)를 이용한 Fluorescence in situ hybridization (FISH) 법이 개발되어 간기 (interphase)에서 염색체의 수적, 구조적 염색체 이수성을 발견할 수 있게 되었다. 이는 고전적 염색체 검사법에 비해 결과를 얻는데 시간이 적게 소요되며 (24-48시간) 세포분열 중기 및 간기에 있는 세포에서 DNA sequence를 감지할 수 있고 검사에 필요한 검체가 적은 장점이 있다. 그러나, 사용하는 probe에 따라 hybridization efficiency가 다르며 chromosome specific probe를 사용하므로 사용한 probe의 검사 대상이 되는 염색체 이상은 밝혀낼 수 있으나 그 이외의 염색체 이상은 밝혀낼 수 없다는 점이 문제로 대두되고 있어 일반적으로 고전적인 세포분석법을 보완하고 결과를 향상시킬 목적으로 사용되고 있다. 현재 국내의 경우 유전 질환에 있어서 FISH에 의한 유전자 분석에 관한 연구는 극히 미미한 실정이다.

이에 저자들은 임상적으로 유전질환이 의심되는 환자들에게서 채취한 혈액과, 융모막 융모검사, 양수천자 및 제대혈 천자를 시행하여 채취한 배양하지 않은 미량의 조직으로 chromosome specific DNA probe를 이용 FISH법을 시행하여 고전적 염색체 분석법의 결과와 비교분석하고 이를 토대로 유전질환 진단에 있어서 FISH법의 임상적 효용성을 확립하고자 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상은 연세대학교 의과대학 산부인과 외래를 방문한 산모 중 산전 유전학검사 및 유전상담의 적응증이 되어 융모막 융모검사를 시행한 산모 6예, 양수천자를 시행한 산모 9예, 제대천자를 시행한 산모 2예 및 원

발성 무월경 또는 외부생식기 기형으로 내원하여 비정상 성분화가 의심되는 환자 8예 (진성 만음양 7예, 고환여성화 증후군 1예), 터너증후군으로 진단 받은 9예, 유전질환이 의심되어 소아과로 내원하여 임상적으로 Prader-Willi syndrome으로 진단 받은 29예와 Angelman syndrome으로 진단 받은 11예, Williams syndrome으로 진단 받은 4예 및 기타 Digeorge syndrome 및 Miller-Dieker syndrome이 의심되는 2예를 대상으로 하여 FISH법을 시행하였다.

1. 소식자 (probe)

산전 유전검사를 위해서 영국 Cytocell사의 chromophobe-I kit을 사용하였다. 이 chromophobe-I는 세포분열 간기 세포에 결합 (binding)하도록 제작되었으며, 염색체 18, 13/21, X, Y에 대한 4개의 chromosome specific α -satellite repeat probe로 구성되어 있었다.

비정상 성분화가 의심되는 환자의 유전자검사를 위해서 human sex-determining region에 대한 probe pY53.3과 유사한 380 bp Bgl II/Pst I fragment를 함유하는 mouse Sry plasmid clone (p422)을 이용하였으며 nick translation labelled method를 이용하여 rhodamine-dUTP로 labelling하였다.

Turner 증후군의 임상적 소견을 보이는 환자를 대상으로 말초혈액 림프구에서 genomic DNA를 추출하여 SRY (Sex determining Region of the Y chromosome) 유전자의 DNA 결합 부위와 Y 염색체 단완 중심절 부위의 반복적 염기 서열 (DYZ3)을 둘러싸는 두 쌍의 primer를 이용하여 중합효소 연쇄반응 증폭시켰다.

Prader-Willi syndrome과 Angelman syndrome이 의심되는 환자의 유전질환 검사를 위해서 15번 염색체 장완 11에 13부위까지 특이적으로 결합하는 SNRPN, D15S10 chromosome specific probe를 사용하였다.

Williams syndrome으로 진단받은 환자의 유전검사를 위해서 elastin gene에 해당하는 부위인 7번 염색체 장완 11.23부위에 특이하게 결합하는 ELN chromosome specific probe를 사용하였다.

2. 검체 채취

1) 양수천자

임신 18-24주 사이에 복식 초음파를 이용하여 태반의 위치 및 태아의 크기를 확인한 후 초음파 유도하에 22 G 척수천자 바늘을 이용하여 약 20 ml 정도의 양수를 얻었다. 이 중 3-4 ml는 FISH에 이용하였고 나머지 검체는 배양하여 핵형분석에 이용하였다.

2) 용모막 용모생검

임신 9-11주 사이에 복부 초음파를 이용하여 태아의 크기 및 상태, 태반의 위치를 확인한 후 태반부위 중 가장 두꺼운 부위로 생검 카테터를 삽입하여 용모조직을 흡인하였다. 조직의 일부는 FISH에 이용하였으며 나머지 검체는 세포배양하여 핵형분석에 이용하였다.

3) 제대천자

주 대상 산모는 각기 임신 28주 및 30주에 초음파상 발견된 태아기형을 이유로 제대천자를 시행하였으며 복식 초음파를 이용하여 태아의 크기 및 상태, 태반의 위치를 확인한 후 천자 부위를 정하기 위해 태반으로부터 제대의 기시 부위를 찾았고 이 부위가 용이하지 않은 경우에는 제대의 태아측 부위나 양막강내 떠있는 제대를 찾았다. 그 후 22 G 천자침을 초음파 유도하에 산모의 복부를 통해 제대혈관 속으로 삽입하여 약 5 ml의 제대혈액을 채취한 후 일부는 FISH에 이용하였고 나머지 검체는 세포배양하여 핵형분석에 이용하였다.

4) 비정상 성분화 및 터너증후군 환자에서의 검체 채취

SRY 유전자 양성을 나타낸 터너증후군 환자와 고환 여성화 증후군 환자에서 복강경을 이용하여 성선 제거술을 시행하였으며, 한편 남성화증상이나 애매한 외성기를 보였던 46,XX 진성 반음양 환자와 고환 여성화 증후군 환자에서 성선 조직 생검을 시행하여 SRY DNA probe를 이용한 FISH 기법으로 SRY 유전자의 존재 유무를 관찰하였고, 모든 환자에서 말초혈액내 임파구를 이용한 염색체 핵형 분석을 시행하여 두 결과를 비교하였다.

5) 유전질환이 의심되는 소아환자

임상적으로 Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, 및 Williams syndrome 등이 의심되는 소아환자로부터 말초혈액을 채취하고 임파구를 분리한 뒤 배양하여 고해상 G-banding법과 형광결합보체법으로 15번 염색체의 부분적 소실 유무를 관찰하였다.

3. FISH검사 방법

1) 표본제작

채취된 각 검체들은 culture medium에 넣어 37℃, 5% CO₂ incubator에서 배양하며 0.075 M KCL, Carnoy 고정액을 사용하여 harvest한 후 최소한 4시간 4℃ 냉장고에 넣어 보관한 다음 고정액에 넣어 농도를 맞추고 slide에

도포 후 Diamond pen으로 hybridization 영역을 marking하고 냉풍건조시킨다.

2) 변성 (Denaturation)

각 slide는 73℃ 변성용액 (70% formamide/2×SSC)에서 1~5분간 denaturation시킨 후 70%, 85%, 100% ethanol에 각각 1분간씩 담구어 탈수시킨다.

3) Hybridization

45℃ slide warmer위에서 10 μL의 Probe mixture (probe 1 μL에 증류수 2 μL, hybridization buffer 7 μL)를 떨어뜨린 후 습윤상자에 넣고 37℃ incubator에서 4-24시간 hybridization한다.

4) Slide 세정 및 관찰

Hybridization이 끝나면 세정액 50% formamide/2×SSC, 2×SSC, 2×SSC/0.1% NP-40에서 차례대로 각각 10분씩 washing하여 어두운 곳에서 형광현미경으로 관찰한다.

5) Detection

형광현미경 (Zeiss Axioskop, German)에 spectrum Aqua, Blue, Gold, Green, Orange, Red bandpass Filter (Vysis inc.)를 사용하였으며, automatic FISH analyser인 CytoVision을 이용하여 각 슬라이드당 100개의 세포에서 hybridization signal의 수를 측정하여 분석하였다.

위와 같이 FISH법을 시행하여 얻은 결과와 고전적 염색체 분석법의 의한 결과를 비교 분석하였다.

결 과

1. 산전 유전 진단

환자군 각각의 염색체 검사의 적응증 및 그 시행 임신 주수는 Table 1과 같으며 총 15예의 환자 중 용모막 용모 채취법을 시행한 환자는 6예, 양수천자를 시행한 환자는 9예, 제대혈 천자법을 시행한 환자는 2예로 각각 환자의 검사 당시 임신 주수 및 산전 유전 상담의 적응증은 노산 (elderly) 8예, 기왕력상 임신 예후가 좋지 않았던 경우가 3예, 초음파상 태아기형을 보인 경우가 4예, 다운 증후군의 가족력을 가진 경우가 1예, 삼중 표지자 선별검사 (Triple marker screening test)상 양성인 경우가 1예였다.

FISH법과 전통적인 염색체 핵형 분석-용모막 용모 채취, 양수천자, 제대혈 채취-의 결과를 비교해 본 결과 염색체 이상을 보인 5예를 포함한 총 17예 전체에서 결과가 일치하였으며, 비정상 5예는 Trisomy 21, Trisomy 18, 터너증후군, 47,YYY, 그리고 47,XXY가 각각 1예였다 (Table 1) (Fig. 1).

Table 1. The result of patients referred for prenatal genetic diagnosis

Case no.	Sample	Gest. age	Indication	FISH	Karyotype
1	CV ⁱ	10	Previous Down syndrome	NL	46,XX
2	CV	9	Elderly	NL	46,XX
3	CV	11	Previous intrauterine fetal death	NL	46,XY
4	CV	10	Family history of Down syndrome	NL	46,XX
5	CV	9	Previous intrauterine fetal death	NL	46,XY
6	CV	10	Elderly	NL	46,XX
7	AF ⁱⁱ	20	decreased MSAFP	NL	46,XY
8	AF	24	Elderly	Trisomy 21	47,XX. +21
9	AF	21	renal cyst on US ^{iv}	NL	46,XX
10	AF	23	Elderly	NL	46,XX
11	AF	24	Elderly	NL	46,XY
12	AF	23	Heart anomaly on US	Trisomy 18	47,XX. +18
13	AF	18	Elderly	NL	46,XX
14	AF	18	Elderly	47. XYY	47,XYY
15	AF	19	Elderly	47. XXY	47,XXY
16	CB ⁱⁱⁱ	30	fetal ascites on US	NL	46,XY
17	CB	28	cystic hygroma on US	Turner syn.	45,X

ⁱ chorionic villi

ⁱⁱ amniotic fluid

ⁱⁱⁱ cord blood

^{iv} prenatal ultrasonography

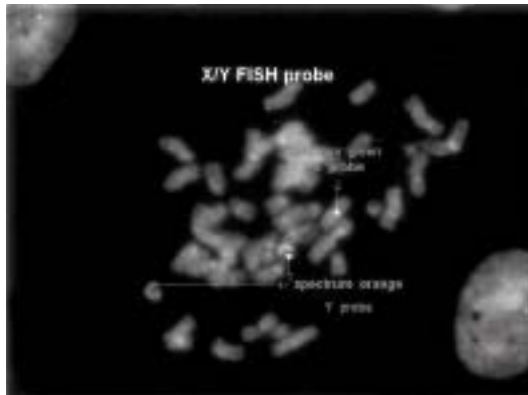


Fig. 1. The result of 47, XYY showing three signals (one green signal, X; two orange signals, Y) by use of X and Y chromosome specific α -satellite repeat probe.

2. 비정상 성분화 환자에서의 FISH

7예의 46,XX 진성 반응양 환자와 1예의 46,XY 고환여성화 증후군 환자에서 성선 조직에서 FISH기법을 이용한 SRY유전자 검색을 시행하였으며 성선조직은 난소고환을 나타내었고, 조직검사상 미성숙 고환의 소견을 보였다. 성선조직에서 6예에서는 SRY음성으로 나타났으나 1예에서 sertoli cell의 tubular membrane을 따라 약하게 SRY양성 반응이 나타나 Y염색체 요소가 성선조직에 존

재하는 모자이시즘이 의심되었다 (case 3).

고환 여성화 증후군에서는 염색체 핵형이 46,XY로 성선조직내에서도 간질세포와 성삭세포에서 다소 강한 양성 signal을 나타내었다 (case 6) (Table 2).

Table 2. Cytogenetic and FISH findings of true hermaphroditism

case	Sample	Karyotype	FISH
1	ovotestis	46,XX	-
2	ovotestis	46,XX	-
3	ovotestis	46,XX	+
4	ovotestis	46,XX	-
5	ovotestis	46,XX	-
6	testis	46,XY	++
7	ovotestis	46,XX	-
8	ovotestis	46,XX	-

3. Turner 증후군 환자에서의 FISH

임상적으로 Turner 증후군이 의심되는 9예의 환자에서 말초혈액 림프구를 통해 세포유전학 검사 및 FISH기법을 이용한 SRY 유전자 검색을 시행한 결과, 단체성 45X 4예와 모자이시즘 5예였으며 이중 1예는 marker 염색체가 관찰되었다 (Fig. 2). 9예 모두에서 핵형분석 및 FISH 결과가 일치하는 소견을 보였으며, SRY 양성을 보인 예에서는 성선종양의 발생을 막기 위한 성선제거술을 시

행하였다 (Table 3).

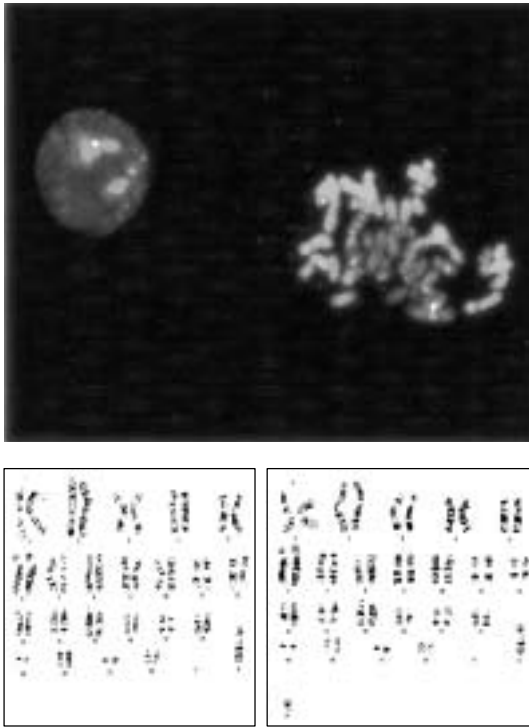


Fig. 2. The result of 45,X/46,X,+mar showing single signal by SRY (upper); Karyotype of a mosaic Turner's syndrome showing 45,X/46,X,+mar (lower).

Table 3. Cytogenetic and FISH findings of Turner syndrome

case	Sample	Karyotype	FISH
1	peripheral blood	45,X	-
2	peripheral blood	45,X	-
3	peripheral blood	45,X/46,XX	-
4	peripheral blood	45,X/46,X,i(Xq)	-
5	peripheral blood	45,X	-
6	peripheral blood	45,X/46,X,i(Yq)	+
7	peripheral blood	45,X	-
8	peripheral blood	45,X/46,XX	-
9	peripheral blood	45,X/46,X,+mar	+

4. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome

Prader-Willi syndrome이 의심되는 총 29명의 대상 환자 중 고해상 G-banding에서는 5명 (17%)만이 15번 염색체 장완의 11-13부위에 소실이 있는 것으로 나타났다. 형광 결합보체법에서는 총 29명의 대상 환자 중 18명 (62%)에서 15번 염색체 장완의 11-13부위에 형광신호가 없는 것으로 나타나 Prader-Willi syndrome으로 진단되었다. 총 29

명의 대상 환자 중 14명은 FISH법으로만 진단되었고, 4명은 FISH법과 고해상 G-banding법으로 모두 진단되었으며, 10명 (34%)은 두 방법 모두 진단되지 않았다 (Table 4) (Fig. 3).

Table 4. Cytogenetic and FISH findings for the patients clinically suspicious of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome

Case	Clinical diagnosis	Karyotype	SNRPN-FISH
1	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
2	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
3	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
4	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
5	Prader-Willi syndrome	46,XX	-
6	Prader-Willi syndrome	46,XX	+
7	Prader-Willi syndrome	46,XX	-
8	Prader-Willi syndrome	46,XY.del(15)(q1,q13)	-
9	Prader-Willi syndrome	46,XY.del(15)(q1,q13)	+
10	Prader-Willi syndrome	46,XY.del(15)(q1,q13)	-
11	Prader-Willi syndrome	46,XY.del(15)(q1,q13)	-
12	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
13	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
14	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
15	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
16	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
17	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
18	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
19	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
20	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
21	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
22	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
23	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
24	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
25	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
26	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
27	Prader-Willi syndrome	46,XY	-
28	Prader-Willi syndrome	46,XY	+
29	Prader-Willi syndrome	46,XY.del(15)(q1,q13)	-
30	Angelman syndrome	46,XY.del(15)(q1,q13)	-
31	Angelman syndrome	46,XY	+
32	Angelman syndrome	46,XX	-
33	Angelman syndrome	46,XX	-
34	Angelman syndrome	46,XX	+
35	Angelman syndrome	46,XY.del(15)(q1,q13)	-
36	Angelman syndrome	46,XY	+
37	Angelman syndrome	46,XY	-
38	Angelman syndrome	46,XY	-
39	Angelman syndrome	46,XY	+
40	Angelman syndrome	46,XY	+



Fig. 3. FISH result with SNRPN specific cosmid on Prader-Willi syndrome patient. Fluorescent signal is detected in normal chromosome 15 and signal defect is showed in deleted chromosome 15.

Angelman syndrome으로 의심되는 총 11명의 대상 환자 중 고해상 G-banding분석에서는 2명 (18%)만이 15번 염색체 장완의 11-13부위에 소실이 있는 것으로 나타났다. 형광결합 보체법에서는 총 11명중 6명 (55%)에서 15번 염색체 장완의 11-13부위에 형광신호가 없는 것으로 나타나 Angelman syndrome으로 진단되었다. 총 11명의 환자 중 2명은 형광결합 보체법 및 G-banding분석 모두에서 Angelman syndrome으로 진단되었으며, 4명은 형광결합 보체법만으로 진단되었고, 5명 (45%)의 환자에서는 두 방법 중 어떠한 방법으로도 진단되지 못하였다 (Table 4) (Fig. 4).

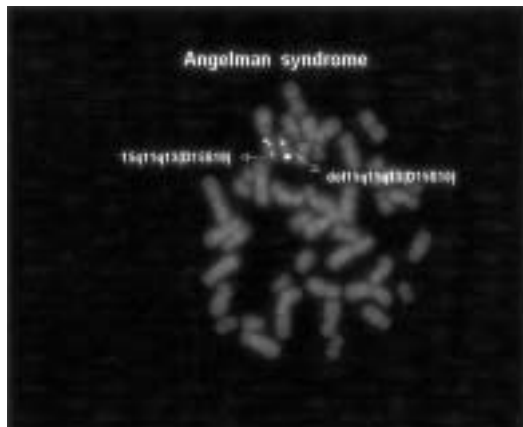


Fig. 4. FISH result with SNRPN specific cosmid on Angelman syndrome patient. Fluorescent signal is detected in normal chromosome 15 and signal defect is showed in deleted chromosome 15.

5. Other genetic disease

임상적으로 Williams syndrome으로 의심되는 총 4명의 대상 환자 중 고해상 G-banding분석에서는 1명 (25%)만이 7번 염색체 장완의 11-23부위에 소실이 있는 것으로 나타났다. ELN DNA probe를 이용한 FISH법에서는 총 4명중 3명 (75%)에서 7번 염색체 장완의 11-23부위에 형광신호가 없는 것으로 나타나 Williams syndrome으로 진단되었다 (Fig. 5).

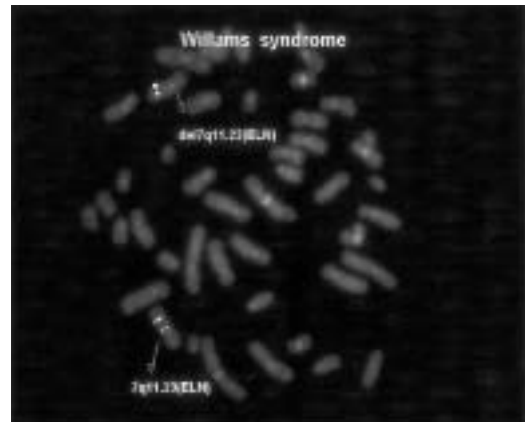


Fig. 5. FISH result with ELN chromosome specific probe on Williams syndrome patient. Fluorescent signal is detected in normal chromosome 7 and signal defect is showed in deleted chromosome 7.

총 4명의 환자 중 1명 (25%)은 형광결합 보체법 및 G-banding분석 모두에서 Williams syndrome으로 진단되었으며, 2명 (50%)은 형광결합 보체법으로만 진단되었고, 나머지 1명 (25%)의 환자에서는 두 방법 중 어떠한 방법으로도 진단되지 못하였다 (Table 5).

임상적으로 Digeorge syndrome 및 Miller-Dieker syndrome이 의심되는 두 환자에서 시행한 FISH 결과는 핵형분석 결과와 일치하였으며 모두 정상 소견을 보였다 (Table 5).

Table 5. Cytogenetic and FISH findings for the patients clinically suspicious of other genetic diseases

Case	Clinical diagnosis	Karyotype	FISH
1	Williams syndrome	46,XX	+
2	Williams syndrome	46,XY,del(7)(11,23)	-
3	Williams syndrome	46,XY	-
4	Williams syndrome	45,XY	-
5	Digeorge syndrome	46,XX	+
6	Miller-Dieker syndrome	46,XX	+

고 찰

형광결합보체법 (Fluorescent in situ Hybridization)이란 Biotin 또는 Digoxigenin fluorescein으로 DNA 소식자 (probe)를 이용하여 염색체의 특정 서열이나 부분을 발견하는 방법으로 여러 가지 장점을 가지고 있어서 염색체 이수성 및 구조적 이상 검색, 산전 유전 진단 및 착상전 분자 세포유전학 (Preimplantation molecular cytogenetics) 등 뿐만 아니라 임상 각 분야에서 염색체 이상을 검색하기 위하여 각광을 받고 있다. 또한 혈액종양학 분야뿐만 아니라 망막아세포종 (retinoblastoma), 신경아세포종 (neuroblastoma), 가족성 유방-난소암 (familial breast-ovarian cancer), 전립선암 등 종양유전학 분야에서 연구도 활발하게 진행되고 있다.^{1,3} 그 외 Prader-Willi/Angelman syndrome을 위시하여 Williams syndrome, Smith-Magenis syndrome 등 다양한 유전질환군에서 진단법으로서의 FISH법의 적용을 위해 연구가 진행되고 있다.^{4,6}

Prader-Willi syndrome은 Prader (1956) 등에 의해 처음 보고된 유전적 질환으로 신생아기에는 근육의 저긴장과 수유곤란증 (poor feeding)이 특징적이며 유아기 이후로는 외형상 양측 측두골 사이가 좁아져 이마가 튀어나와 있고 양손과 발이 작으며 외성기의 발달 미숙 및 비만을 나타낸다.⁷ 출생시 저신장인 경우가 많으나 일반적으로 유년기 말까지 정상 신장으로 발달되며 1세에서 6세 사이에 과식하는 증상이 나타나면서 비만이 시작되고, 지능저하를 동반하게 된다. 발생빈도는 약 10,000-25,000명당 1명 정도이고 현재까지 이 질환의 원인으로 15번 염색체 장완 중 11-13구역 사이의 소실이 있거나 15번 염색체 모두 어머니로부터 유래된 경우 (maternal uniparental disomy) 등이 밝혀져 있다.⁸

한편 심한 정신지체, 근육의 저긴장, midface hypoplasia, 상악전돌 (prognathism), 간질발작, 경련성 보행실조 등을 특징으로 하는 Angelman syndrome 역시 50% 이상에서 15번 염색체의 장완 중 11-13구역 사이에 소실이 나타난다는 사실과 일부는 아버지로부터 유래된 한 쌍의 15번 염색체 (paternal uniparental disomy)를 가진다는 사실이 알려지면서 두 증후군의 진단에 비슷한 방법이 이용되게 되었다.

Ledbetter (1981) 등이 고해상 염색체 분석으로 이 질환과 15번 염색체의 부분적 소실과의 관련성에 대해 처음 보고한 이후 세포유전학적으로 15번 염색체의 부분적 소실을 확인하는 것이 일반적인 진단 방법이었으나, 최근에는 특정 DNA probe를 이용한 FISH법이나 microsatellite segregation analysis, methylation pattern study 등이 개발되어 이용되고 있다.⁹ Kuwano 및 Bettio 등이 고해상 G-banding법에 비해 FISH법이 민감도가 높

은 방법임을 보고하였으며,^{10,11} 그 외 많은 연구에서 FISH법이 이 질환의 진단에 더 우수한 것으로 보고하였고, 본 연구에서도 고해상 G-banding법에 비하여 FISH법이 더 높은 민감도를 보였다.¹²⁻¹⁴ 두 방법의 진단율에 차이가 나타나는 것은 Smith 등이 밝힌 바와 같이 두 방법의 해상력 차이에 의해 DNA의 적은 부위에서 소실이 나타난 경우는 고해상 G-banding법에서는 진단이 되지 않기 때문으로 생각된다. 또한 고해상 G-banding법은 시간이 많이 소요되며, 기술적으로 어렵고, 관찰자에 따라 결과가 다르게 나타날 수 있는 등의 단점이 있어 두 유전질환의 진단을 위해서는 FISH법이 더 좋은 방법으로 생각되나 환자의 약 3%에서 15번 염색체의 구조적 재배열이 나타나므로 이의 확인을 위해서는 이 질환이 의심되는 모든 환자에게 FISH법 뿐만 아니라 고해상 G-banding법도 함께 시행해야 한다고 생각된다.^{14,15} 한편 약 28%의 Prader-Willi syndrome 환자에서 15번 염색체 장완의 부분적 소실이 나타나지 않으며 이 경우 대부분은 15번 염색체를 모두 어머니로부터 받은 경우로서, 이는 FISH법으로 진단되지 않고 polymorphic markers study나 methylation pattern study 등의 새로운 진단 방법이 필요하게 된다. 그러나 이러한 방법들은 비용 및 시간이 많이 소요되어 초기검사로서는 적합하지 못하다.¹⁶

본 연구 결과 Prader-Willi syndrome의 진단률은 FISH법에서 62%, 고해상 G-banding법에서 17%였고, Angelman syndrome의 진단율은 각각 55%, 18%로 Bettio 등 (1995)이 보고한 결과와 유사한 진단율을 보였으나, 연구대상자의 수가 29명으로 소수였기 때문에 통계학적으로 의미를 갖기 위해서는 더 많은 수의 연구 대상자가 필요할 것으로 생각된다.

Williams syndrome은 장난스러운 얼굴표정 (elfin face), 다양한 정도의 정신박약, 수다스러운 성격, 판막상부 대동맥 협착증 및 다른 심장기형, vitamin D에 대한 과민성으로 인한 과칼슘혈증 등을 특징으로 하는 복합적인 발달장애로서, 7번 염색체 장완의 elastin gene이 위치하는 11번 부위부터 23번 부위까지의 비교적 큰 부위 (1.5-2 Mb)의 결손이 원인으로 알려져 있으며, supravalvular aortic stenosis (SVAS)에 초점을 맞추어 Williams (1961) 등에 의해 처음 기술되었다.¹⁷ Ewart, Morris 등이 처음으로 두 가족에서 familial SVAS와 elastin locus에 가까운 7번 염색체 장완과의 연관성을 기술하였으며, Morris, Curran 등이 7번 염색체와 6번 염색체간의 전좌으로 인해 elastin gene이 파괴되고 이것이 상염색체 우성 (autosomal dominant)형태로 유전되어 SVAS의 발생에 elastin이 관련되어 있음을 보고하게 되었다.¹⁸⁻²⁰ Lowery 등은 235명의 환자에서 FISH를 이용하여 96%의 환자에서 7번 염색체 장완의 elastin locus에 결손이 있었다고 기술하기에 이르렀다.^{21,22} Elcioglu 등은 이 질환이 의심되는

16명의 환자 중 FISH법을 이용하여 14명에서 elastin gene의 deletion이 있었으며 나머지 2명은 FISH법으로 deletion은 발견할 수 없었으나 전형적인 임상적 특징을 가지고 있었다고 보고하여, elastin gene의 결손을 밝히는 것이 유전질환을 확진하는 유용한 방법이라는 하지만 elastin과 관련 없는 몇몇 증상들을 설명하기가 어려우므로 elastin gene의 deletion이 없이 이 질환의 표현형을 보이는 환자들에 대한 연구가 이 질환의 critical region을 밝히는데 도움을 줄 것이라 하였다.²³ 본 연구에서는 이 질환의 전형적인 임상적 특징을 가지는 4명의 환자를 대상으로 핵형분석에서는 1명 (25%)만이 7번 염색체의 장완 11.23부위에서 결손이 발견되었으며, FISH법에서는 3명 (75%)에서 7번 염색체 장완의 11.23부위에 형광신호가 없는 것으로 나타나 결손이 없음을 알 수 있었다. 4명중 1명은 두 방법 중 어떠한 방법으로도 elastin gene의 결손을 발견할 수 없었다. 본 연구결과와 전통적 핵형분석보다는 FISH법의 민감도가 높았으나, 통계학적인 의미를 부여하기에는 표본의 수가 극히 적었으며 elastin gene의 결손이 없는 Williams syndrome의 여러 증상들의 원인을 밝히는 연구가 뒤따르지 못하였던 단점이 있었다.

최근 산전 진단법의 관건은 가능한 임신 초기에 유전질환을 빠른 시간 내에 정확하게 진단하는 것이다.²⁴⁻²⁶ Cremer (1986) 등이 in situ hybridization technique을 이용한 이수성의 조기진단을 보고한 이후 여러 가지 염색체 특이 소식자를 사용하여 배양되지 않은 양수와 융모세포에 있어서 염색체 이수성의 신속한 진단에 관한 보고들이 발표되었다 (Cremer et al., 1986; Bryndorf et al., 1993; Klinger et al., 1992; Rao et al., 1993; Kuo et al., 1991).²⁷⁻³¹ Ward (1993) 등은 산전유전진단의 적응증이 되어 의뢰된 4500명의 산모를 대상으로 13, 18, 21, X 및 Y염색체에 region-specific한 DNA probe를 사용하여 배양하지 않은 양수와 융모세포를 이용 FISH법을 시행하여 상염색체 및 성염색체 이수성의 진단에 있어서 각각 99.8%, 99.9%의 진단률을 보였으며, 전체 염색체 이수성의 detection rate가 73.3%에 이른다고 보고하였다.³² 현재 FISH법은 기술적으로 많이 발달하여 1 kb 정도의 작은 sequence를 모두 hybridization 할 수 있고 그 민감도와 특이도가 90%에 이르나, 사용한 소식자의 형 및 hybridization efficiency, 신호의 탐지 (signal detection)에 따라 그 정확도가 많이 차이가 날 수 있어 같은 검체를 이용한 경우라도 결과의 차이를 가져올 수 있다.³³⁻³⁵ Pandya (1994) 등에 따르면 combined 13/21 probe는 임상적으로 사용할 수 있을 정도로 정확하게 염색체 이수성을 진단할 수 없다 하였으며, 이 소식자는 13, 21 염색체가 공유하는 공통 염색체 염기서열인 repeat α satellite sequence에 결합하며 따라서 이 두 염색체를 감별할 수 없고, 이 repeat α satellite sequence가 염색체 21번에서는 polymorphic하

고 혹은 어떤 경우에는 소식자가 결합하기에 너무 작아 trisomy 21을 놓칠 수도 있다고 하였다.³⁵ 본 연구에서는 유전질환으로 진단된 5예를 포함한 17예 모두에서 두 검사법이 일치하는 소견을 보여 FISH법이 산전 유전진단에 있어서 유용한 방법임을 다시 확인할 수 있었다.

Turner (1938) 등이 저신장, 성적 유치증, 익상경, 외반주 등을 보인 환자를 보고한 이후, 1959년에 이르러 더욱 발전한 세포유전학 기법을 통해 이 질환이 성염색체의 수적, 구조적 결함에 의한 것임을 알게 되었다 (Ford, 1959).³⁶ Robinson (1990)은 세포유전학적 핵형은 약 57%에서 단체성 45X이지만 나머지 43% 경우에는 모자이시즘이나 X염색체의 구조적 변화 (46Xi (Xq), 16%; 45X/46XX, 10%; 46Xr (X), 8.5%; 45X/46XY, 5.5%; 기타, 3%) 등이 차지한다고 보고하였다.³⁷ 이 질환이 임상적으로 문제가 되는 것은 저신장과 성적 유치증 때문이며, 이중 성적 유치증과 연관되어서 발육부전의 난소에서 생식아세포종 (gonadoblastoma)이 발생하기도 한다. 특히 Y염색체를 지닌 세포가 있을 때 약 30%에서까지 이 종양이 발생하는데, 생식아세포종 자체는 양성종양이지만 50-60%에서 dysgerminoma나 악성 생식세포종을 유발시키기 때문에 Y염색체가 존재하면 예방적으로 dysgenetic gonad를 적출하는 것이 일반적으로 권장되어지고 있다.^{38,39} Turner 증후군에서 Y염색체를 갖는 경우는 약 2-6% 정도로 보고되고 있으며, 45X/46,X,+mar인 예에서 in situ hybridization이나 Southern blot으로 재검하였을 때 marker 염색체가 Y염색체에서 유래했음을 증명한 연구들도 있다.⁴⁰⁻⁴³ (Lippe, 1991; Tho et al., 1990; Johnson et al., 1991). 본 연구에서도 45X/46,X,+mar가 1예 있었으며, 이 환자는 저신장 (150 cm), 성적 유치증 (외소음경, 왜소고환 등), 익상경, 요도하열 (hypospadias) 등 혼합 성선이형성증 (mixed gonadal dysgenesis)의 임상양상을 보였으며 세포유전학 검사상 marker 염색체를 가지는 모자이시즘을 보여 FISH법을 통하여 SRY 유전자를 확인함으로써 marker 염색체가 Y염색체에서 유래했음을 알 수 있었다.

따라서 FISH법은 지금까지 사용되어 온 통상적인 염색체 검사의 단점을 보완하기 위해서 그 선별 검사로써 보다 신속, 정확한 방법이라 생각되며 앞으로 다양한 소식자의 개발과 검사방법의 단순화로 보다 다양한 유전질환의 진단에 있어서 선별검사로써가 아닌 진단적 검사법으로서 이용될 수 것으로 사료된다.

- 참고 문헌 -

1. Bleichert A, Fiedler W, Claussen U, Loncarevic IF, Heller A, Liehr T, et al. A long distance-PCR derived FISH probe detects a deletion between

- p15 and p16 in CML and T-ALL patients. *Int. J. of Molecular Medicine* 2001; 7(6): 591-5.
2. Morrisette JD, Celle L, Owens NL, Shields CL, Zanckai EH, Spinner NB. Boys with bilateral retinoblastoma due to an unusual ring chromosome 13 with activation of latent centromere. *Am J of Medical Genetics* 2001; 99(1): 21-8.
 3. Kaltz-Wittmer C, Klenk U, Glaessgen A, Aust DE, Diebold J, Lohrs U. FISH analysis of gene aberrations(MYC, CCND1, ERBB2, RB, and AR) in advanced prostatic carcinomas before and after androgen deprivation therapy. *Laboratory Investigation* 2000; 80(9): 1455-64.
 4. O'Neill S, Ekstrom L, Lastowska M, Roberts P, Brodeur GM, Kees UR, et al. MYCN amplification and 17q in neuroblastoma: evidence for structural association. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2001; 30(1): 87-90.
 5. Potocki L, Glaze D, Tan DX, Park SS, Kashork CD, Shaffer LG, et al. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J of Med Genetics*. 2000; 37(6): 428-33.
 6. Marinescu RC, Johnson EI, Grady D, Chen XN, Overhauser J. FISH analysis of terminal deletions in patients diagnosed with cri-du-chat syndrome. *Clinical Genetics*. 1999; 56(4): 282-8.
 7. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrome von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus, und Oligophrenie nach Myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 1260-1.
 8. Cassidy SB, Schwartz S, Prader-Willi and Angelman Syndrome. Disorders of genomic imprinting. *Medicine* 1998; 77: 140-51.
 9. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 325-9.
 10. Kuwano A, Mutirangura A, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Saitoh S, et al. Molecular dissection of the Prader-Willi/Angelman syndrome region(15q11-13) by YAC cloning and FISH analysis. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 417-25.
 11. Bettio D, Rizzi N, Giardino D, Grugni G, Briscioi V, Selicomi A, et al. FISH analysis in Prader-Willi and Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet* 1995; 56: 224-8.
 12. Delach JA, Rosengren SS, Kaplan L, Greenstein RM, Cassidy SB, Benn PA. Comparison of high resolution chromosome banding and fluorescence in situ hybridization(FISH) for the laboratory evaluation of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52: 85-91.
 13. Butler MG. High resolution chromosome analysis and fluorescence in situ hybridization in patients referred for Prader-Willi or Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 420-2.
 14. Smith A, Prasad M, Deng ZM, Robson L, Woodage T, Trent RJ. Comparison of high resolution cytogenetic, fluorescence in situ hybridization, and DNA studies to validate the diagnosis of Prader-Willi and Angelman's syndromes. *Arch Dis Child* 1995; 72: 397-402.
 15. Donaldson MDC, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Green SA, Stephenson JBP. The Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 70: 58-63.
 16. Teshima I, Chadwick D, Chitayat J, Kobayashi P, Ray C, Shuman J, et al. FISH Detection of chromosome 15 deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Am J Med Genet* 1996; 62: 216-23.
 17. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-18.
 18. Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, Loker J, Moore C, Leppert M, et al. A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3226-30.
 19. Morris CA, Loker J, Ensing G, Stock AD. Supravalvular aortic stenosis cosegregates with a familial 6; 7 translocation which disrupts the elastin gene. *Am J Med Genet* 1993; 46: 737-44.
 20. Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK, Morris CA, Leppert MF, Keating MT, et al. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. *Cell* 1993; 73: 159-68.
 21. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 49-53.
 22. Borg I, Delhanty JDA, Baraitser M. Detection of hemizyosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome. *J Med Genet* 1995; 32: 692-6.
 23. Elcioglu N, Mackie-Ogilvie C, Daker M, Berry AC. FISH analysis in patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Acta Paediatrica* 1998; 87(1): 48-53.
 24. Clark SI, Devore GR. Prenatal diagnosis for couples who would not consider abortion. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1035.
 25. Price CM. Fluorescence in situ hybridization. *Blood rev* 1993; 7: 127.
 26. Caccia N, John JM, Robinson GE, Bama T. Impact of prenatal testing on maternal-fetal bonding; chorionic villus sampling versus amniocentesis. *Am J Obst Gynecol* 1991; 165: 1122-5.
 27. Cremer T, Landegent J, Bruckner A, Scholl HP, Scharidin M, Hager HD, et al. Detection of chromosome aberrations of specific target DNAs with radioactive and non-radioactive in situ hybridization techniques: diagnosis of trisomy 18 with probe L1.84. *Hum Genet* 1986; 74: 346-52.
 28. Bryndorf T, Christensen B, Xiang Y, Anne-Marie Lind, Philip J. Rapid detection of numerical aberrations of chromosomes 13, 18 and 21 in chorionic mesenchymal cells. *Prenatal diag* 1993; 13: 815-23.
 29. Klinger K, Landes G, Shook D, Harvey R, Lopez L, Locke P, et al. Rapid detection of chromosome aneuploidies in uncultured amniocytes by using fluorescence in situ hybridization. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 55-65.
 30. Rao PN, Hayworth R, Cox K, Grass F, Pettenati MJ. Rapid detection of aneuploidy in uncultured chorionic villus cells using fluorescence in situ hybridization. *Prenatal diag* 1993; 13: 233-238.
 31. Kuo WL, Tenjin H, Segraves R, Pinkel D, Golbus MS, Gray J, et al. Detection of aneuploidy involving chromosomes 13, 18, or 21 by fluorescence in situ hybridization to interphase and metaphase amniocytes. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 112-9.
 32. Ward BE, Gersen SL, Carelli MP, McGuire NM, Dackowski WR, Weinstein M, et al. Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: clinical experience with 4,500 specimens. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 854-65.
 33. Buckle VJ, Kearney L. New methods in cytogenetics. *Curr Opin in Genet & Develop* 1994; 4: 374.
 34. Evans MI, Ebrahim SA, Berry SM, Holzgreve W, Isada NB, Quintero RA, et al. Fluorescence in situ hybridization utilization for high-risk prenatal diagnosis: A trade-off among speed, expense, and inherent limitations of chromosome-specific probes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(4): 1055.
 35. Pandya PP, Cardy DL, Jauniaux E, Campbell S, Nicolaides KH. Rapid determination of fetal sex in coelomic and amniotic fluid by fluorescence in situ hybridization. *Fetal Diag Ther* 1994; 10: 66.
 36. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566.
 37. Robinson A. Demography and prevalence of Turner syndrome; In Rosenfeld R, Grumbach M(Eds): Turner syndrome. New York, Marcel Dekker, 1990, 93-9.
 38. Scully RE. Gonadoblastoma, a review of 74 cases. *Cancer* 1970; 25: 1340-6.
 39. Manuel M, Katayama KP, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 393-7.
 40. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 121-52.
 41. Tho SP, Behzadian A, McDonough PG. Screening of seven putative 45X subjects with DNA probes to detect low level mosaicism for Y cell lines. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 59-60.
 42. Johnson VP, McDonough PG, Cheung SW, Sun L. Sex chromosome marker: Clinical significance and DNA characterization. *Am J Med Genet* 1991; 39: 97-101.
 43. Tho SP, Behzadian A, Byrd JR, McDonough PG. Correlation of the testicular determinant factor sequence zinc finger Y with varying gonadal phenotypes in a series of 13 subjects with gonadal dysgenesis due to Y aneuploidy. *Am J Obst Gynecol* 1990; 163: 1968-76.

=국문초록=

서론 : 전통적인 유전학적 검사는 상대적으로 많은 배양시간과 노력 및 전문적인 인력을 필요로 한다. 그러나 임상에서는 치료에 대한 빠른 결정을 위해서는 보다 빠르고 정확한 진단방법이 필요하다. 형광결합보체법은 그 신속성과 정확성 때문에 염색체의 이수성을 진단하기 위한 많은 연구가 이루어져 왔다.

목적 : 유전질환의 임상 진단에 있어서 형광결합보체법의 유용성을 알아보고자 한다.

연구 대상 및 방법 : 유전질환이 의심되는 63명의 환자로 부터 말초혈액 및 성선조직을 채취하였으며, 산전 유전 상담을 위하여 내원한 임신 9주에서 30주 사이의 15명의 산모를 대상으로 융모막 (n=6), 양수 (n=7) 및 제대혈 (n=2)을 채취하여 전통적인 핵형검사 및 DNA specific probe를 이용한 형광결합보체법을 시행하였으며 두 검사방법에 따른 결과를 서로 비교하였다.

결과 : 17예의 산전유전학적 검사에서는 trisomy 21, trisomy 18, monosomy 1, 47XYY 그리고 47XXY가 각각 1예로 FISH법에 의하여 핵형검사와 일치하는 결과를 보였으며, 8예의 비정상 성분화 환자에서는 모자이시즘이 의심되는 1예를 제외한 7예에서 두 검사법이 일치하는 결과를 보였다. 9예의 Turner 증후군 환자에서는 9예 모두에서 두 검사법의 결과가 일치하였으며, Prader-Willi syndrome이 의심되는 총 29명의 대상 환자 중 14명은 FISH법으로만 진단되었고, 4명은 FISH법과 고해상 G-banding법으로 모두 진단되었으며, 10명 (34%)은 두 방법 모두 진단이 되지 않았다. Angelman syndrome이 의심되는 11명의 환자 중 2명은 두 방법 모두에서 진단되었으며, 4명은 FISH법만으로 진단되었고, 5명 (45%)의 환자에서는 두 방법 중 어떠한 방법으로도 진단되지 못하였다. Williams syndrome이 의심되는 4명의 환자 중 1명 (25%)은 두 방법 모두에서 진단되었으며, 2명(50%)은 FISH법으로만 진단되었고, 나머지 1명 (25%)의 환자에서는 두 방법 중 어떠한 방법으로도 진단되지 못하였다. 임상적으로 Digorge syndrome 및 Miller-Dieker syndrome이 의심되는 두 환자에서는 FISH 및 핵형분석 결과가 모두 정상소견을 보였다.

결론 : FISH법은 유전질환 진단에 있어서 전통적인 염색체 핵형분석법과 더불어 그 임상 진단적인 면에서 신속 정확하고 탁월한 방법으로 사료되며, 향후 중앙유전학 및 유전적 내분비 질환 분야 등에서 매우 유용하게 응용되리라 기대된다.

중심단어 : FISH, 형광결합보체법, 유전진단